



AUTO IMMUNITE :

les renseignements cliniques sont indispensables !

La diagnostic des maladies auto-immunes est important car un traitement adapté et précoce permet de **ralentir leur progression** en **prévenant des complications** souvent grevées d'une lourde morbidité. La stratégie diagnostique consiste à dépister en immunofluorescence les auto anticorps puis, en cas de positivité, à identifier la cible antigénique en ELISA et/ou immunodot parmi la centaine d'auto-anticorps actuellement connus en auto-immunité.

Prévalence des principales maladies auto-immunes (pour 100 000 habitants)	
Polyarthrite rhumatoïde	500
Syndrome de Gougerot-Sjögren	100-500
Lupus érythémateux systémique	10-50
Sclérodémie	3-25
Dermatopolymyosite	6-7

La présence systématique des éléments cliniques motivant la prescription est un pré requis indispensable pour une recherche ciblée.

MALADIES AUTO IMMUNES (MAI) NON SPECIFIQUES D'ORGANE

1. DEPISTAGE DES ANTICORPS ANTI NUCLEAIRES (ACAN) en IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE (IFI) : sur cellules HEp-2 avec dilution initiale au 1/80.

- ⇒ **Sensibilité variable** suivant la pathologie recherchée (LES Se > 95% ; sclérodémie Se = 60-90% ; Gougerot-Sjögren Se = 40-70% ; dermatomyosite, polymyosite Se = 40-70%, connectivite mixte Se = 100%)
- ⇒ **Peu spécifique** : nécessité de confirmation par ELISA ou DOT
- ⇒ Titre de 1/80 non significatif (10 à 15% de la pop. générale), un titre de 1/640 est considéré comme fort
- ⇒ **ACAN + à titre faible** fréquent chez le sujet âgé (femme > 60 ans), infections, médicaments, tumeurs ou hémopathies..., parfois transitoirement positifs, à contrôler à distance.
- ⇒ En dehors d'un lupus induit, un ACAN n'est pas un marqueur de suivi (pas de corrélation entre taux et activité de la MAI)

2. IDENTIFICATION : spécificité de l'anticorps détecté

- **Anticorps anti DNA natif (ADNA)** : technique ELISA
 - **ELISA screening** : nombre restreint d'ENA : anti Sm / RNP / SS A / SS B / centromère / Scl 70 + Jo 1
 - Si + => **ELISA identification** précise du type d'ENA impliqué
 - **En fonction des renseignements cliniques** présents sur la prescription
- => choix d'un immunodot complémentaire pour double confirmation **ou recherche d'autres ENA** :
- ADNA, Sm, RNP, ribosome, histones, nucléosome, PCNA, PM/Scl, mitochondrie de type 2, Ro-52, Scl70, PM-Scl... **en cas de suspicion de LES ou lupus induit, sd de chevauchement...**
 - ARN-t synthétases : Jo1, PL7, PL12, SRP, Mi-2, Ku, PM Scl-75, PM-Scl-100, EJ, OJ et Ro-52 **en cas de suspicion de myopathies inflammatoires auto-immunes** (+TIF1, MDA5, NXP2, SAE, cN-1A à partir de 2022 / nouveau dot)
 - Scl-70, centromères A et B, fibrillarine, RNA polymérase III, NOR90, Th/To, Pm Scl-75, Pm Scl-100, Ku, PDGFR et Ro-52 **en cas de suspicion de sclérodémie**
 - anti DFS-70 (de bon pronostic car non associé significativement aux MAI)



Comment prescrire en auto-immunité ?

**DEPISTAGE
MAI NON
SPECIFIQUE
D'ORGANE**

=

ACAN
IFI

Déclenchement
si ACAN \geq 1/160

ADNA
Elisa

ENA « screening »
Elisa
Nombre restreint d'ENA

« ENA spécifiques »
Immunodot/blot

1. Motivé par renseignement clinique ou sur prescription explicite
2. Aspect IFI évocateur

Prescription « idéale » pour dépistage de MAI non spécifique d'organe

= ACAN + contexte clinique

Rares faux négatifs en dépistage par ACAN pour Ro/SS-A et Jo-1

Arthralgies, myalgies, syndrome sec, manifestations cutanées : syndrome de Raynaud, sclérose, télangiectasies ou purpura, photosensibilité, érythème malaire, ulcérations, alopecie, toute atteinte rénale, neurologique, pulmonaire inexpliquées...
ou recherche de LES/lupus induit/SGS/sclérodémie/connectivite/mixte/myosite...

«Routine »

Dot spécifique

ASPECT DES ACAN en IFI (B40 = 10 euros)

=> Type de fluorescence + titrage si positif

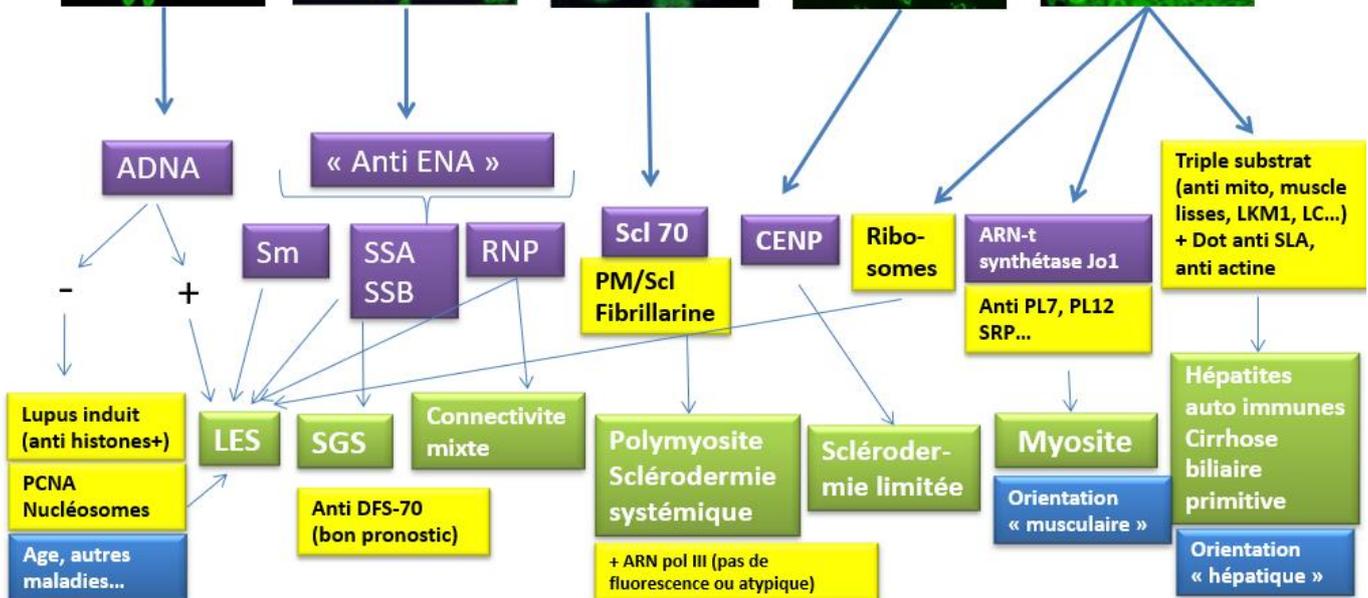
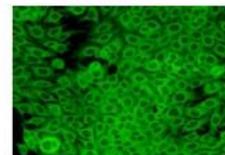
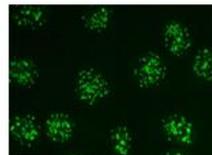
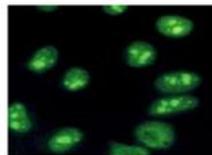
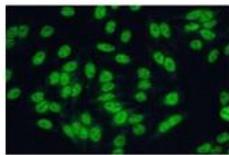
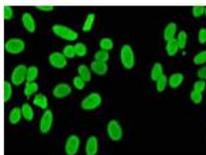
Homogène

Mouchetée

Nucléolaire

Centromérique

Cytoplasmique



Situation clinique	Auto anticorps	Se	Spé	Remarques
LUPUS ERYTHE-MATEUX SYSTEMIQUE *Ac de grande valeur diagnostique *Ac « associés »	ACAN	95-100%	57%	
	ADNA	Elisa : 70-85%	Elisa : variable Farr : 99% (si taux élevé) (radio-immunologie)	- Grande valeur diagnostique à titre élevé (>3N) - 10 à 30% des LES débutant sont ADNA neg - Marqueur de néphropathie lupique (associé à hypocomplémentémie) - Marqueur d'activité LES (suivi) - association à anti histones dans 50% des cas A titre faible : SGS, Sharp, hep. AI de type I, SAPL, lupus induit, PR, infections virales, héparine, anti TNF++...
	Anti nucléosome	65-85% (LES ADNA+) 5% (LES ADNA-)	99%	- Lupus sans ADNA (= « nucléosomes restreints ») : à rechercher sur ACAN homogène avec ADNA neg - Plus précoce que ADNA dans le diagnostic et le suivi de rechute du LED - Marqueur de néphropathie
	Anti Sm	5-10% 30% non caucasien	99%	- Spécifique du LED - Marqueur de néphropathie lupique
	Anti U1-RNP	20-40%	Faible	- Marqueur de bon pronostic rénal (en l'absence d'ADNA), sensible corticothérapie - Associé à connectivite mixte, myosite ou sd de Raynaud
	Anti-Ro/SS-A	20-30%	85-95%	-Lupus « séro-négatif » (ACAN-) = 2% -Associé à photosensibilité, syndrome sec -Lupus cutané subaigu -Lupus néonatal avec BAV définitif (risque de survenue = 2% à la 1ere grossesse, et 15% pour grossesse ultérieure) A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif (car faux négatifs existent sur cellule Hep2).
	Anti-La/SS-B	5-10%	Faible	-Lupus néonatal
	Anti PCNA	2%	Elevée	-Neuro lupus / lupus + thrombopénie
	Anti Ribosomes	10-40%		-Atteinte neuropsychiatrique du lupus ? -A rechercher en cas de négativité des autres marqueurs avec clinique évocatrice -Marqueur de suivi
	Anti Ku	1-10%	Faible	Ac non spécifique LES/G.Sj/sclérodemie-polymyosite/sclérodemie (sd de chevauchement)...
LUPUS INDUIT	ACAN	< 50%		
	Anti histones (sans ADNA)	95-100%	Faible (PR, SGS, G.Sj....)	Prise prolongée de médicaments inducteurs : atb, minocycline, isoniazide, anticonvulsivants, B bloquants, anti TNF, statines... Négativation à l'arrêt du traitement en qq mois.

SYNDROME GOUGEROT SJÖGREN	ACAN (moucheté)	40-60%		Marqueur de complications extra glandulaires (arthralgies, pneumopathie interstitielle, sd de Raynaud)
	Anti-Ro/SS-A	70% 15% pour G.sj secondaire à PR	85% (PR, dermato myosite, polymyosite, connectivite mixte...)	A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif car faux négatifs existent sur cellule Hep2. Association SS-A + SS-B spécifique du SGS avec risque accru de complications extra glandulaire (arthralgies, sd de Raynaud,...) Risque de BAV néonatal chez la femme enceinte
	Anti-La/SS-B	30-40%	95%	Souvent associés aux Anti-Ro/SS-A
	F. Rhumatoïde	50-90%		Titre élevé

CONNECTIVITE MIXTE (ou syndrome de Sharp)	ACAN	95%		
	U1-RNP	100%		Titre élevé + absence d'auto-anticorps caractéristiques d'autres connectivites (à l'exception des anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB en cas de syndrome de G.Sjögren associé). Si présence = syndrome de chevauchement

« Syndrome des anti synthétases » Myosite, arthrite, sd de Raynaud, PID, mains de mécaniciens POLYMYOSITE (PM) DERMATOMYOSITE (DM)	ACAN	40-70%		
	Jo-1	PM = 25% DM = 10%	100%	Le plus fréquent et de mauvais pronostic (fibrose pulmonaire) A rechercher spécifiquement même si ACAN négatif car faux négatifs existent sur cellule Hep2.
	PL-7	Prévalence : <5%		Polydermatomyosite. Atteinte articulaire sévère + atteinte pulmonaire. Atteinte musculaire au second plan
	PL-12	Prévalence : <5%		Polydermatomyosite. Atteinte pulmonaire interstitielle
	Anti SRP	Prévalence : <5%		Myopathie nécrosante à anticorps anti-SRP, PM/DM Urgence autoimmune, atteinte musculaire sévère, résistante à la corticothérapie avec risque de rhabdomyolyse +/- atteinte cardiaque +/- PID. De mauvais pronostic.
	Anti Mi 2	10-15%	97%	Dermatomyosite de l'adulte et de l'enfant Associé à un meilleur pronostic Myosite idiopathique. Polymyosite Mi-2β : DM associé à néoplasie
	Anti Ku	2%	Faible	Myosite non spécifique, association avec un nombre élevé de MAI systémique
	Anti EJ Anti OJ	<1%		Pneumopathie interstitielle diffuse
	Anti-CADM-140/MDA-5	13-25%		Dermatomyosite DM et DM amyopathique +/- DM associé au carcinome Pneumopathie interstitielle diffuse réfractaire Lésions cutanées sévères, ulcérations buccales Arthralgies, arthrites
	Anti-TIF1	17-30%		Dermatomyosite DM et DM amyopathique Atteintes cutanées et musculaires sévères Atteintes vasculaires Arthrites

				Association à un risque élevé de néoplasie (poumon, digestif, gyneco...)
	Anti-NXP2	18-50%		Dermatomyosite juvénile Calcinose Ulcérations cutanées, atteintes musculaires sévères DM sévère avec risque élevé de néoplasie
	Anti-SAE	8%	Haute	Dermatomyosite DM et DM amyopathique Atteinte cutanée +/- évolution vers atteinte musculaire +/- systémique (PID)
	cN-1A	30%		Myosite à inclusion rare (IBM) : mécanisme dégénératif (patients âgés) : pronostic sévère
	Ro-52	25%		Myosite

SCLERO-POLYMYOSITE	PM/Scl	25%	90-98%	Syndrome de chevauchement myosite/sclérodémie limitée ou systémique : associé à un risque accru de pneumopathie interstitielle. (Polymyosite isolée = 5% ; Sclérodémie syst = 3%) Syndrome de Raynaud isolée Arthrite
	Anti Ku	1-4%		Ac non spécifique LES/sclérodémie-polymyosite/sclérodémie

SCLERODERMIE	ACAN	90%		
SCLERODERMIE LIMITEE (60%)	Anti CENP (Centromère)	65%	85-90%	Atteinte cutanée limitée aux extrémités Ex syndrome de CREST (calcinose, Raynaud, dysmotilité oesophage, sclérodactylie, télangiectasies). Syndrome de Raynaud primitif isolé (se = 25%) Pronostic plus favorable à évolution lente +/- HTAP (tardive) ou CBP plus rarement. Risque augmenté de calcinose, nécrose digitale. Pas de fibrose pulmonaire
	Anti Scl70	< 10%		
	Anti ARN pol III	10%	95%	Mauvais pronostic (atteinte cutanée sévère, fibrose interstitielle, HTAP, crise rénale sclérodémique, carcinomes...)
	Anti Th/To	2-10%	99%	Evolution possible vers fibrose pulmonaire, HTAP, atteinte rénale
SCLERODERMIE SYSTEMIQUE (40%) Raynaud Atteinte cutanée Atteinte systémique	Anti Scl 70 (= anti DNA topoisomerase I)	40%	100%	Sclérodémie cutanée étendue Manifestations viscérales (atteintes neurologiques, digestives, pulmonaire, cardiaque, rénale...) Mauvais pronostic (fibrose interstitielle, HTAP...)
	Anti CENP	< 10%		
	Anti ARN pol III	15-20%	98%	Mauvais pronostic (fibrose interstitielle, HTAP, crise rénale sclérodémique, carcinomes...)
	Anti Fibrillarine (U3-RNP)	5-20%	96%	Pronostic +/- sévère : atteinte interstitielle pulmonaire, musculaire, rénale, cardiaque, lésions cutanées diffuses, HTAP, ...
	Anti Th/To	2-10%	99%	Fibrose pulmonaire, HTAP, atteinte rénale
	Anti Nor90	>5%	Modéré	Pneumopathie interstitielle diffuse mais de pronostic favorable

Renseignements cliniques indispensables pour l'expertise du biologiste médical (interprétation, et ajout éventuel d'examens complémentaires utiles en fonction des résultats et du contexte)

PATIENT

Coordonnées Médecin / Tampon

NOM :
Prénom :
Nom de Naissance :
Sexe : F M
Date de Naissance :/...../.....
Adresse :
Code Postal :
Ville :
N° de Sécurité Sociale :
N° de Mobile :

Prescription

- Ac anti nucléaires (ACAN, AAN)
NB : si ACAN \geq 1/160 => recherche ac anti DNA natif + ENA
- Ac anti DNA natif (ADNA)
- Ac anti antigènes nucléaires solubles (ENA) (comprend : anti SmD3, anti U1RNP, anti SSA, anti SSB, anti centromère B, anti Scl 70 et anti Jo1)
La recherche d'ENA peut être complétée par une recherche en Dot d'anti : DSF70, Ro52, Pm/Scl, PCNA, nucléosomes, histones et anti ribosomes.
- Ac anti cardiolipines IgG et IgM et anti B2GP1 IgG et IgM } dépistage SAP
- Recherche ACC (anti coag circulant) 2 tube bleus
- Ac anti cytoplasme des PN neutrophiles (ANCA) } dépistage vascularite, polyangéite microscopique, sd Churg et Strauss, Wegener, M.CI...
- Ac anti MPO Ac anti PR3
- Ac anti peptides cycliques citrullinés (anti CCP) } diagnostic de polyarthrite rhumatoïde
- Facteurs rhumatoïdes
- Ac anti Transglutaminase (IgA) : dépistage de la maladie coeliaque
- Ac anti mitochondrie de type II, ac anti muscles lisses, ac anti LKM1, ac anti cytosol (anti LC), ac anti ribosomes, ac anti cellules pariétales gastriques (triple substrat) : dépistage hépatite auto-immune, CBP, maladie Biermer
Un Dot Blot de confirmation est réalisé en cas de présence d'une fluorescence évocatrice sur triple substrat pour rechercher : M2, BPO, Sp100, PML, gp210, LKM1, LCI, SLA et Ro52. Confirmation des anti actines par un Dot.
- Ac myosites (Dot Blot) : MI2, Ku, Pm/Scl 75 et 100, Jo1, SRP, PL7, PL12, EJ, OJ et Ro52 (HN 45 €)
- Ac sclérodermie (Dot Blot) : Scl70, centromères A et B, ARN polymérase III, fibrillarine, NOR90, Th/To, Pm/Scl100 et 75, Ku, PDGFR et Ro52 (HN 45 €)

ELEMENTS CLINIQUES

- (entourez svp)
- Polyarthralgie > 6 mois
 - Syndrome sec
 - Atteinte cutanée Atteinte rénale
 - Syndrome de Raynaud
 - Une capillaroscopie a-t-elle été réalisée ?
 - Si oui, est-elle anormale ?
 - Atteinte pulmonaire Atteinte ORL
 - Atteinte neuro Atteinte cardiaque
 - Thrombose veineuse profonde
 - Thrombose artérielle
 - Fausse couches à répétition
 - MFU < 10 SA
 - Accouchement prématuré < 34 SA avec éclampsie
 - Atteinte hépatique
 - cytolysé
 - cholestase
 - Atteinte musculaire
 - Autr :

Signature du prescripteur

V1 - oct 2021

En résumé

- **Importance du dépistage précoce** : toujours tenter de caractériser l'auto anticorps avant d'introduire un traitement à visée immuno-suppressive (risque de faux négatifs iatrogène) + impact pronostic
- **Absence de renseignement clinique lors d'une prescription d'ACAN/ADNA/ENA = perte de chance diagnostique** du fait de la complexité et la variété d'anticorps disponible à la recherche, la non prise en charge par l'Assurance Maladie interdisant de pratiquer ces examens de façon systématique.
- ⇒ **Il est recommandé d'utiliser la fiche de prescription ci-jointe**
- ⇒ **En l'absence de renseignements transmis, le laboratoire tracera dans les dossiers concernés une non-conformité à partir de janvier 2022.**